

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2015.10.020

· 综述 ·

抗病毒与免疫调节治疗 H7N9 禽流感研究进展

Research progress of antiviral and immunomodulatory drugs for the treatment of H7N9 avian influenza

李 丹(LI Dan), 谭 琴(TAN Qin)综述, 龙云铸(LONG Yun-zhu)审校

(株洲市中心医院, 湖南 株洲 412000)

(Zhuzhou Central Hospital, Zhuzhou 412000, China)

[关键词] H7N9 禽流感; 奥司他韦; 抗病毒治疗; 肾上腺糖皮质激素; 免疫球蛋白

[中图分类号] R373.1 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2015)10-0717-04

2013 年 3 月在我国首次发现的新型人感染 H7N9 禽流感已导致数百人丧生, 病死率高达 38%, 目前对此种疾病的认识仍有限^[1]。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是感染 H7N9 禽流感患者的主要并发症。抗病毒与免疫调节治疗是治疗 H7N9 禽流感的关键措施, 目前尚无标准化的抗病毒和免疫调节治疗方案可用于 H7N9 禽流感病毒感染者的临床治疗, 许多患者的病情迅速进展为 ARDS 和多器官功能衰竭(MOF)^[1-4]。

由于当前公共卫生领域缺乏相关资料, 从 H7N9 禽流感病毒感染者收集到的资料缺乏一致性, 仅依据 H7N9 禽流感病毒感染者的临床报告制订建议存在诸多问题, 本文综述了近年来 H7N9 禽流感治疗方面使用抗病毒与免疫调节药物的进展。

1 抗病毒治疗

1.1 神经氨酸酶抑制剂

1.1.1 磷酸奥司他韦 磷酸奥司他韦仅有口服制剂, 仍为治疗 H7N9 病毒感染的首选药物。目前, 关于磷酸奥司他韦或其他抗病毒药治疗 H7N9 病毒感染者临床对照试验资料缺乏, 主要参考 H5N1 禽流感和甲型 H1N1 流感抗病毒治疗资料^[5-6]。磷酸奥司他韦是一种强效、高选择性的神经氨酸酶抑制剂, 口服后经胃肠道吸收转化为奥司他

韦羧酸而发挥抗病毒作用。Nicholson 等^[7]报道分别在普通流感症状出现后 36 h 与 24 h 内服用磷酸奥司他韦, 结果 36 h 治疗组($n=158$)较安慰组($n=161$)可缩短病程 25.00%; 24 h 治疗组($n=77$)较安慰剂组($n=83$)缩短病程 36.00%。王萍等^[8]将 234 例甲型 H1N1 流感病例随机分成奥司他韦治疗组和常规治疗组, 结果显示在高热(体温 $\geq 39^{\circ}\text{C}$)患者中, 磷酸奥司他韦治疗组可明显缩短发热持续时间。有限的观察性证据^[6]提示, 早期使用磷酸奥司他韦治疗可能降低患者的病死率。对疑似感染 H7N9 病毒的患者, 根据临床情况, 在病因确诊前尽早开始治疗十分重要^[3]。疑似 H7N9 感染患者, 也应予以标准 5 日疗程的抗病毒治疗, 除非期间明确非本疾病的诊断。与无并发症的季节性流感不同, 较晚期(发病时间 >5 d)的 H7N9 病毒感染患者同样应给予磷酸奥司他韦治疗, 因其病毒复制持续时间要比季节性流感更长^[1,3]。

目前, H7N9 病毒感染并无确定的磷酸奥司他韦标准治疗方案。磷酸奥司他韦治疗的标准剂量和疗程主要源于对无并发症的季节性流感门诊患者的治疗研究, 此部分成人患者对较大剂量的磷酸奥司他韦(150 mg, 2 次/日)耐受良好, 但此治疗方案并未显示更好的临床抗病毒效果^[9]。H7N9 病毒感染的动物模型^[4]提示, 增加磷酸奥司他韦的剂量(300 mg, 2 次/日), 延长用药时间(8~10 d), 可更

[收稿日期] 2015-02-26

[作者简介] 李丹(1978-), 女(汉族), 湖南省衡阳市人, 副主任医师, 主要从事感染性疾病研究。

[通信作者] 龙云铸 E-mail: longbo701@sina.com

好控制病毒复制并获得较好的转归。然而,由于缺乏临床对照研究资料,尚不能依据用于季节性流感磷酸奥司他韦的标准用药方案,提出针对 H7N9 病毒感染治疗的推荐意见^[6,10]。

现在,主要由临床医生根据患者的病情制定个体化的抗病毒方案,如患者有持续发热且临床症状恶化,提示可能有持续的病毒复制。如果在标准的 5 d 疗程后未见临床改善,可将疗程再延长 5 d^[10]。

研究显示,部分 H7N9 病毒感染者虽早期给予标准剂量的磷酸奥司他韦治疗(发病后 1~3 d 内),其病情仍然进展并最终死亡^[3]。研究^[11]表明,治疗期间出现磷酸奥司他韦耐药可能与持续的病毒复制和预后差有关。目前,还不清楚增加磷酸奥司他韦的剂量是否有助于减少耐药现象的出现。治疗 H7N9 病毒感染者时,尤其是在患者已出现肺炎或临床上有病情进展的证据时,可根据患者具体情况确定是否增加剂量^[3]。目前,尚未在儿童中进行大剂量磷酸奥司他韦安全性的观察,提高剂量后,儿科 H7N9 禽流感患者可能的风险和收益均有待验证。因为,目前并不清楚磷酸奥司他韦是否有可能在青少年中引发严重的神经精神症状^[12]。

磷酸奥司他韦在健康成人胃和小肠的吸收率很高。在无并发症的季节性流感中磷酸奥司他韦的吸收和转化成活性形态的过程不受影响,但在重症流感患者中(其中可能合并胃滞留),以及有腹泻或胃肠道功能紊乱的患者中,磷酸奥司他韦的生物利用度尚不确定^[6]。特别是鼻饲用的磷酸奥司他韦口服制剂,其吸收率缺少相关研究资料。检测磷酸奥司他韦酸盐的血药浓度,有助于评估磷酸奥司他韦在重症 H7N9 病毒感染患者的口服吸收情况。

1.1.2 扎那米韦 扎那米韦是一种局部使用(吸入型)的制剂,在体外实验和 H7N9 病毒(包括耐磷酸奥司他韦的 H7N9 病毒)感染的动物模型中均显示出很高的活性。但迄今尚未在 H7N9 禽流感患者中进行相同研究。雾化扎那米韦已在小部分患有季节性流感的住院患者中使用,显示出较好的耐受性,但其临床疗效不确定^[10,13-15]。在重症下呼吸道感染或肺外病变的患者中给予吸入型扎那米韦的标准剂量是一个需要着重解决的问题。H7N9 禽流感患者进行雾化吸入治疗,可能出现 H7N9 病毒通过雾滴传播的可能,需采取严格的医院感染控制措施。肠外给药的神经氨酸酶抑制剂正处于临床研究阶段,如静脉注射剂型的扎那米韦或帕拉米韦,其血药浓度高并且给药方式可靠。鉴于其在 H7N9 动物

模型中的活性,对某些耐磷酸奥司他韦变异株的抑制作用,以及在初步临床研究中显示的良好耐受性,有望替代口服磷酸奥司他韦成为治疗 H7N9 病毒感染患者的首选药物^[10,13-16]。

1.2 其他抗病毒药 法匹拉韦(T-705;6-氟-3-羟-2-吡嗪酰胺)是一种新型的流感病毒聚合酶抑制剂,通过阻碍细胞内的基因复制,从而遏制病毒本身的增殖,对甲型、乙型和丙型流感病毒均有活性,包括对已获批的抗病毒药物耐药的病毒株,并且在较高浓度下,对其他 RNA 病毒也有广泛活性^[13,17-18]。在临床前模型中,法匹拉韦与神经氨酸酶抑制剂联合应用显示出叠加和协同的作用,但其临床研究仅局限于单纯流感^[19]。

1.3 抗病毒药物联合治疗 单药治疗期间出现耐药,已成为重型流感,尤其是免疫缺陷患者、禽流感 H5N1 及 H7N9 感染患者的一个治疗瓶颈^[3,11,20-21]。联合使用抗病毒药物可增加抗病毒效力,减少耐药,增强疗效,尤其对重症或免疫缺陷患者^[14]。早期研究^[22-23]表明,扎那米韦和金刚乙胺联合使用可减少病毒感染,降低因单独使用金刚乙胺而迅速产生的耐药。临床前研究也证明,磷酸奥司他韦和利巴韦林合用能有效治疗流感病毒感染。不同作用机制的药物,如神经氨酸酶抑制剂联合聚合酶抑制剂治疗重症流感、免疫功能低下患者的感染正在研究中^[24-25]。目前,已有的临床前研究评估了联合使用抗病毒药物在提高抗病毒能力、降低耐药率和减少药物剂量方面的作用,但尚缺乏联合应用的临床研究结果。

不同作用机制的药物联合,如金刚烷胺、利巴韦林和奥司他韦组成的三联抗病毒方案对甲型流感病毒具有协同的体外抗病毒活性,包括对 3 种药物均敏感的病毒株,以及对金刚烷胺或奥司他韦耐药的病毒株(包括 2009 年流行的 H1N1 甲型流感病毒)^[2,11,16]。

2 免疫调节药物治疗

2.1 肾上腺糖皮质激素 因具有抗炎和抗纤维化的作用,肾上腺糖皮质激素常用于治疗流感相关肺炎和 ARDS,但其临床疗效并不确切。迄今尚未见在 H7N9 病毒感染的动物模型中进行相关研究。因此,对肾上腺糖皮质激素使用的推荐意见只能参考其他类似的综合征(如 ARDS 和 SARS)的资料和文献^[26-27]。某研究^[28]纳入 155 例患者,53 例(34.00%)接受肾上腺糖

皮质激素治疗(甲泼尼松,中位剂量 80 mg/d),患者接受大剂量的肾上腺糖皮质激素治疗与发展为致死性细菌性肺炎/死亡相关($OR = 3.70, 95\% CI 1.00 \sim 13.60$)。迄今尚无肾上腺糖皮质激素能明显提高生存率的报道。对感染 H7N9 病毒患者的研究^[10,29]显示,使用肾上腺糖皮质激素治疗可能是抗病毒药物耐药的一个危险因素。研究^[29]发现,H7N9 病毒感染者可发生低血压和感染性休克。大剂量糖皮质激素对治疗 H7N9 病毒感染无关的感染性休克无效。然而也有研究^[30]显示,感染性休克时肾上腺功能相对低下,收缩压(SBP) < 90 mm-Hg,充分补液后无改善,需心肌收缩药或血管收缩药支持。Confalonieri 等^[31]研究表明,在感染性休克患者早期给予静脉注射小剂量氢化可的松(7d)可以减少发生多器官功能障碍综合征(MODS)的机会,缩短住院时间和降低病死率。同时试验^[32]研究证明,延长小剂量肾上腺糖皮质激素治疗可减少感染性休克患者的 28 d 病死率和住院病死率。因此,可考虑采用替代剂量的肾上腺糖皮质激素治疗 H7N9 病毒感染者的持续性感染性休克。

2.2 其他免疫调节药物 H7N9 禽流感患者血浆中有较高水平的促炎性细胞因子和趋化因子,且与上呼吸道病毒水平相关^[33]。细胞因子失调是脓毒血症和感染性休克的发病过程中的一环。然而,多种免疫调节药物,如非甾体抗炎药(NSAIDs)、生长激素、抗 TNF2 等治疗脓毒血症的疗效未得到证实^[13]。目前,尚未发现相关的动物模型或临床资料支持将此类药物用于治疗 H7N9 病毒感染患者;也缺乏免疫调节药物治疗 H7N9 病毒感染的临床对照研究。因此,建议疗效未经证实的免疫调节药物不宜用于治疗 H7N9 病毒感染。

解热镇痛药常用于 H5N1、H1N1 及 H7N9 病毒感染患者,以减轻发热、肌痛和关节痛。但在儿童和青少年(18 岁以下)患者中应避免使用水杨酸类药物(包括阿司匹林和含阿司匹林的药品),可能引发瑞氏综合征^[34]。

2.3 恢复期血浆与免疫球蛋白的使用 非随机研究和病例报告^[35]显示,加用含中和抗体的恢复期血浆对治疗 SARS 患者和重症流感病毒性肺炎(包括由甲型流感病毒 H5N1、H7N9 所致的肺炎)患者有效。

某项前瞻性观察研究^[24]显示,2009 年重症甲型 H1N1 流感住院患者经血浆治疗后,粗略死亡率下降,鼻咽部病毒清除加快,而一项随机对照研究^[35]结果显示,症状出现 5 d 内给予患者特异性免疫球蛋白

治疗可降低重症疾病的病死率。动物实验中治疗效果突出的异型血凝素中和抗体正进入临床评估阶段。

3 结论与展望

磷酸奥司他韦仍然是人感染 H7N9 禽流感诊疗方案(2014 年版)推荐使用的首选抗病毒治疗药物。观察资料^[2]表明,H7N9 病毒感染早期阶段,应用磷酸奥司他韦可以降低患者病死率。此外,H7N9 病毒在体内长期复制,所以对疾病后期的患者仍应使用磷酸奥司他韦。

根据不同情况,特别是伴发肺炎或有进展性疾病的患者,可以考虑更改磷酸奥司他韦治疗方案,包括 2 倍以上常规剂量(即成人剂量 2 次/日,每次 150 mg)、延长治疗时间,以及与金刚烷胺或金刚乙胺联合治疗对金刚烷类敏感的病毒株。

避免常规使用肾上腺糖皮质激素,但对感染性休克合并肾上腺功能不全需使用升压药(如去甲肾上腺素、肾上腺素或多巴胺)的患者,可考虑替代剂量使用。然而,长期或大剂量使用肾上腺糖皮质激素可导致 H7N9 禽流感患者发生机会性感染或其他严重不良事件。

[参考文献]

- [1] Gautret P, Gray GC, Charrel RN, et al. Emerging viral respiratory tract infections—environmental risk factors and transmission [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(11): 1113–1122.
- [2] Zumla A, Memish ZA, Maeurer M, et al. Emerging novel and antimicrobial-resistant respiratory tract infections: new drug development and therapeutic options [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(11): 1136–1149.
- [3] Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(24): 2277–2285.
- [4] Yu H, Cowling BJ, Feng L, et al. Human infection with avian influenza A H7N9 virus: an assessment of clinical severity [J]. *Lancet*, 2013, 382 (9887): 138–145.
- [5] 龙云铸, 李丹, 傅京力, 等. 国产奥司他韦治疗甲型 H1N1 流感患者的疗效与安全性研究 [J]. *中国感染控制杂志*, 2010, 9(4): 241–244.
- [6] Chan PK, Lee N, Zaman M, et al. Determinants of antiviral effectiveness in influenza virus A subtype H5N1 [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(9): 1359–1366.
- [7] Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment*

- Investigator Group [J]. *Lancet*, 2000, 355 (9218): 1845 - 1850.
- [8] 王萍, 朱敏立, 宋海晶, 等. 新型甲型 H1N1 流感聚集性发病患者的临床特点和诊治体会[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33 (6): 419 - 421.
- [9] 国家卫生计生委办公厅. 关于印发人感染 H7N9 禽流感疫情防控方案(第三版)的通知[J]. *首都公共卫生*, 2014, 8(2): 53 - 59.
- [10] Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(5): 395 - 404.
- [11] Hu Y, Lu S, Song Z, et al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance[J]. *Lancet*, 2013, 381(9885): 2273 - 2279.
- [12] Lee N, Hui DS, Zuo Z, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(11): 1511 - 1519.
- [13] Hayden FG. Newer influenza antivirals, biotherapeutics and combinations [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2013, 7 (Suppl 1): 63 - 75.
- [14] de Jong MD, Ison MG, Monto AS, et al. Evaluation of intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(12): 172 - 185.
- [15] Marty FM, Man CY, van der Horst C, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous zanamivir treatment in hospitalized adults with influenza: an open-label, multicenter, single-arm, phase II study[J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(4): 542 - 550.
- [16] Dunning J, Baillie JK, Cao B, et al. Antiviral combinations for severe influenza [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(12): 1259 - 1270.
- [17] Sleeman K, Mishin VP, Deyde VM, Furuta Y, et al. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 A(H1N1) viruses[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(6): 2517 - 2524.
- [18] Kiso M, Takahashi K, Sakai-Tagawa Y, et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(2): 882 - 887.
- [19] Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor[J]. *Antiviral Res*, 2013, 100(2): 446 - 454.
- [20] Hurt AC, Chotpitayasunondh T, Cox NJ, et al. Antiviral resistance during the 2009 influenza A H1N1 pandemic: public health, laboratory, and clinical perspective [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(3): 240 - 248.
- [21] de Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A(H5N1) infection[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(25): 2667 - 2672.
- [22] Boltz DA, Aldridge JR Jr, Webster RG, et al. Drugs in development for influenza [J]. *Drugs*, 2010, 70(11): 1349 - 1362.
- [23] Nguyen JT, Hoopes JD, Le MH, et al. Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains in vitro[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9332.
- [24] Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(4): 447 - 456.
- [25] Wang CH, Chung FT, Lin SM, et al. Adjuvant treatment with a mammalian target of rapamycin inhibitor, sirolimus, and steroids improves outcomes in patients with severe H1N1 pneumonia and acute respiratory failure[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(2): 313 - 321.
- [26] Ariani F, Liu K, Jing Z, et al. Glucocorticosteroid in treatment of severe pneumonia [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 865635.
- [27] 李礼舜, 曹彬. 糖皮质激素在重症流感治疗中的争议[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(34): 2379 - 2381.
- [28] Xi X, Xu Y, Jiang L, et al. Hospitalized adult patients with 2009 influenza A(H1N1) in Beijing, China: risk factors for hospital mortality[J]. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 256.
- [29] Cao B, Hayden FG. Therapy of H7N9 pneumonia: current perspectives[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2013, 11(11): 1123 - 1126.
- [30] Zaloga GP, Marik P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency[J]. *Crit Care Clin*, 2001, 17(1): 25 - 41.
- [31] Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171 (3): 242 - 248.
- [32] Annane D, S ebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock[J]. *JAMA*, 2002, 288(7): 862 - 871.
- [33] Hui DS, Lee N, Chan PK. Adjunctive therapies and immunomodulatory agents in the management of severe influenza[J]. *Antiviral Res*, 2013, 98(3): 410 - 416.
- [34] Juno J, Fowke KR, Keynan Y, et al. Immunogenetic factors associated with severe respiratory illness caused by zoonotic H1N1 and H5N1 influenza viruses[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 797180.
- [35] Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A (H1N1) infection[J]. *Chest*, 2013, 144(2): 464 - 473.